

ARTÍCULO ORIGINAL

Estímulo iatrotrópico y tiempo al diagnóstico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Iatrotropic stimulus and lag time for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

América Liliana Miranda Lora,¹ Marta Margarita Zapata Tarrés,² Elisa María Dorantes Acosta,² Alfonso Reyes López,¹ Daniela Marín Hernández,¹ Onofre Muñoz Hernández,¹ Juan Garduño Espinosa¹

RESUMEN

Introducción. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad potencialmente curable en la que el éxito del tratamiento depende de la detección oportuna de la enfermedad; por lo anterior, resulta relevante identificar los factores que influyen en el periodo previo al diagnóstico. El objetivo de este estudio es describir el intervalo entre el inicio de los síntomas atribuibles a la enfermedad y la confirmación diagnóstica, en términos del tiempo transcurrido (*lag-time*), del estímulo iatrotrópico y de la atención médica recibida, así como estimar la asociación de estos factores con la mortalidad.

Métodos. Se revisaron los expedientes clínicos de 182 pacientes pediátricos con LLA en 9 centros de atención oncológica en la República Mexicana y se realizaron entrevistas a sus familiares para reconstruir el periodo previo al diagnóstico.

Resultados. Se incluyeron 99 pacientes vivos y 83 que fallecieron, con una media de edad de 7.3 ± 4.7 años. El promedio de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 43.5 ± 22.5 días y acudieron a un promedio de 2.3 consultas antes de la confirmación diagnóstica. Los principales motivos para solicitar la atención médica fueron: astenia y adinamia (47.4%), fiebre (44.8%), palidez (44.3%), hipoxemia/anorexia (20.9%) y cefalea (19.9%). El número de médicos especialistas no oncólogos consultados y de consultas previas al diagnóstico resultaron factores protectores para la mortalidad (OR 0.77 y 0.64, respectivamente).

Conclusiones. El tiempo de espera entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica es mayor al reportado en países desarrollados; esto se debe, principalmente, a la atención médica recibida. El número de médicos y de consultas previas resultaron factores protectores para mortalidad, probablemente como consecuencia de la detección oportuna y la vigilancia médica de los síntomas inespecíficos que orientan a la presencia de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, estímulo iatrotrópico, lag-time, tiempo al diagnóstico.

ABSTRACT

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a potentially curable disease where success of the treatment depends on the timely detection of the disease; therefore, it is important to identify those influencing factors during the prediagnostic period. The objective of this study was to describe the interval time from onset of symptoms attributable to the disease to the diagnostic confirmation in terms of elapsed time (lag-time), iatrotropic stimulus and received medical care, as well as to estimate the association of these factors with mortality.

Methods. We reviewed 182 clinical files from pediatric patients with ALL in nine cancer treatment centers in Mexico and conducted interviews with their families to rebuild the run-up time until diagnosis.

Results. We included 99 living patients and 83 patients who died; average age of the patients was 7.3 ± 4.7 years. The average time between symptom onset and diagnosis was 43.5 ± 22.5 days. Patients had an average of 2.3 consultations prior to diagnostic confirmation. The main reasons for requesting medical attention were asthenia and adynamia (47.4%), fever (44.8%), pallor (44.3%), hyperoxia/anorexia (20.9%) and headache (19.9%). The number of non-oncological physicians surveyed and number of consultations until diagnosis were protective factors for mortality (OR 0.77 and 0.64, respectively).

Conclusions. Time between symptom onset and diagnostic confirmation is longer than what has been reported in developed countries mainly due to medical attention received. The number of physicians and number of prior consultations were protective factors for mortality, probably as a result of early detection and medical surveillance of nonspecific symptoms that lead to the presence of the disease.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, iatrotropic stimulus, lag-time, diagnostic delay.

¹ Dirección de Investigación,
² Departamento de Oncología,

Hospital Infantil de México Federico Gómez,
México D.F., México

Fecha de recepción: 16-08-11
Fecha de aceptación: 20-10-11

INTRODUCCIÓN

La leucemia es la primera causa de cáncer en niños, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) el tipo más frecuente.¹ El diagnóstico temprano de la enfermedad resulta fundamental para el establecimiento de un trata-

miento oportuno y, por ende, impacta en el pronóstico de la enfermedad; desafortunadamente se siguen presentando casos con retraso en el diagnóstico.^{2,3}

El periodo que transcurre desde el inicio de los síntomas atribuibles a la enfermedad y la confirmación del diagnóstico se conoce como retraso diagnóstico, intervalo sintomático pre-diagnóstico, tiempo al diagnóstico, tiempo de espera o “lag-time”.² Este periodo es de suma importancia en el desenlace de la enfermedad; diversos factores contribuyen a la duración de este intervalo entre los que se encuentran el estímulo iatrotrópico y la atención médica recibida previa al diagnóstico.

Si bien existe un avance tecnológico para el diagnóstico y clasificación de LLA, la tecnología disponible depende inicialmente de la percepción de la enfermedad por parte del paciente y su familia. La razón particular por la que una persona o su familia deciden buscar atención médica en un momento determinado se conoce como “estímulo iatrotrópico” (Feinstein, 1967),^{4,5} haciendo referencia a los problemas de salud que no pueden ser solucionados por los pacientes ni por sus redes sociales sin ayuda médica profesional. La identificación de este estímulo tiene un gran impacto en el desempeño de las pruebas diagnósticas,^{6,7} lo que a su vez influye en las oportunidades terapéuticas para los pacientes. El periodo entre el inicio de los síntomas atribuibles a la enfermedad y la atención médica previa al diagnóstico depende de factores propios del paciente y su familia.

Las primeras manifestaciones clínicas de cáncer en la población pediátrica suelen ser inespecíficas; las más comunes son fiebre, cefalea, vómito, palidez, fatiga, dolor óseo o articular, pérdida de peso y sangrado. Como consecuencia del carácter inespecífico, las neoplasias no son consideradas entre los primeros diagnósticos presuntivos; es por esto que los niños permanecen sintomáticos por un periodo de tiempo que varía de paciente a paciente.⁸

El periodo entre la primera consulta médica y la confirmación diagnóstica depende del personal y los servicios de salud. En el caso de la LLA, la selección de los pacientes para su referencia a centros de atención especializada a partir del reconocimiento de los motivos que promueven la búsqueda de atención médica puede tener un impacto clínico en el inicio oportuno del tratamiento y, por ende, en los resultados.⁹

Los médicos de atención primaria tienen que elaborar hipótesis diagnósticas generales a partir de los indicios

de la enfermedad que refiere el paciente o su familia; por esto, el tiempo que transcurre antes de tomar la decisión de referir a sus pacientes a atención especializada resulta muy valioso.⁷ La investigación clínica en este nivel de atención se enfrenta al reto de establecer procedimientos diagnósticos a partir de un problema médico mal diferenciado donde el espectro de las posibilidades diagnósticas puede ser amplio, por lo que resulta útil la identificación de las manifestaciones clínicas en el periodo previo al diagnóstico.

El objetivo de este estudio fue evaluar el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica de LLA en pacientes pediátricos, y determinar si esta variable, junto con otros factores como el estímulo iatrotrópico y la atención médica recibida, tienen algún efecto sobre la mortalidad.

MÉTODOS

El diseño del estudio fue de tipo observacional, retrospectivo. Se aplicó una encuesta durante el mes de septiembre de 2010 a los familiares de pacientes pediátricos con LLA vivos y que ya habían fallecido, en nueve hospitales de atención oncológica en la República Mexicana inscritos al Fondo de Protección para Gastos Catastróficos del Seguro Popular. Los hospitales considerados fueron: el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el Instituto Nacional de Pediatría, el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, el Hospital del Niño DIF (Desarrollo Integral de la Familia) Hidalgo, el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, el Instituto Materno Infantil del Estado de México, el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer Querétaro, el Hospital del Niño Poblano y el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. Las unidades médicas utilizan como base del tratamiento de LLA los protocolos técnicos establecidos por el Consejo de Salubridad General.

El tamaño de la muestra fue proporcional al número de usuarios de cada unidad médica y la inclusión de los pacientes al estudio se realizó mediante un muestreo sistemático de los casos diagnosticados entre enero de 2008 y septiembre de 2010.

Las entrevistas fueron realizadas por personal médico capacitado (pediatras y oncólogos pediatras). Se corroboró la comprensión de cada una de las preguntas mediante una prueba piloto. En los casos de los pacientes vivos,

los familiares fueron interrogados directamente en las áreas clínicas de las unidades médicas; en los casos de los pacientes fallecidos, sus familiares fueron contactados vía telefónica. El instrumento de recolección de información incluyó las variables sociodemográficas, seguido de los apartados sobre el padecimiento previo al diagnóstico de LLA y la atención recibida previamente, y finalizó con la revisión cuidadosa del expediente clínico para reconstruir el intervalo entre el inicio de la atención médica en el centro oncológico y la confirmación diagnóstica.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se solicitó la autorización de los padres o tutores para la realización del estudio y se mantuvo la confidencialidad de la información.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS v18.0. Se calcularon frecuencias relativas de las variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión de las variables en escala continua mediante pruebas paramétricas. Se estimaron razones de momios crudas para la mortalidad mediante tablas de contingencia y se ajustaron mediante regresión logística múltiple.

RESULTADOS

La muestra analizada incluyó 182 pacientes pediátricos con LLA (99 vivos y 83 fallecidos). Las características demográficas y clínicas de ambos grupos fueron similares, excepto en la edad, con una relación masculino-femenino de 1.3:1. El rango de edad fue de 0.4 a 18 años, con una media de 7.3 ± 4.7 años. En el Cuadro 1 se muestran las características clínicas de los pacientes de acuerdo al desenlace (vivo o fallecido).

La media del tiempo al diagnóstico en la muestra estudiada fue de 43.5 días (DE: 22.5), observándose una tendencia a mayor tiempo en el grupo de pacientes vivos. El tiempo promedio transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera atención médica recibida fue de 9.2 días (DE: 16.6), mientras que la media de tiempo entre la primera atención médica y la confirmación diagnóstica fue de 34.3 días (DE: 16.3). En el Cuadro 2 se detallan los resultados de estas variables para cada grupo.

Los principales motivos para solicitar la atención médica fueron: astenia y adinamia (47.4%), fiebre (44.8%), palidez (44.3%), hiporexia/anorexia (20.9%) y cefalea (19.9%). Únicamente se observó diferencia entre el grupo

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes pediátricos con LLA

| Parámetros clínicos | Vivos (n=99) | Fallecidos (n=83) | p |
|---------------------|-----------------|----------------------|-------|
| Edad [media (DE)] | 6.48 (3.9) | 8.3 (4.8) | <0.01 |
| Sexo (%) | | | |
| • Femenino | 47.5 | 56.6 | |
| • Masculino | 52.5 | 43.4 | 0.22 |
| Inmunofenotipo (%) | | | |
| • Células B | 91.1 | 91.6 | 0.90 |
| • Células T | 7.1 | 4.8 | 0.52 |
| • Bifenotipo | 1.8 | 3.6 | 0.45 |
| Riesgo (%) | | | |
| • Riesgo Habitual | 41.1 | 30.7 | 0.15 |
| • Alto Riesgo | 58.9 | 69.3 | 0.15 |

Cuadro 2. Tiempo al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LLA

| Periodo | Vivos* (n=99) | Fallecidos* (n=83) | p |
|---|------------------|-----------------------|-------|
| Días entre el inicio de los síntomas y la atención médica | 10.4 (11.1) | 7.8 (5.4) | 0.05 |
| Días entre la primera atención médica y la confirmación diagnóstica | 43.6(18.4) | 23.3(13.7) | <0.01 |
| Tiempo total al diagnóstico (días) | 40.6 (25.5) | 30.1 (23.7) | <0.01 |

*Valores expresados en media (DE: desviación estándar)

de pacientes vivos y fallecidos en la presencia de astenia y adinamia, estimándose un OR para mortalidad de 0.6 (IC 95% 0.38-0.96) (Cuadro 3).

Debido a la presencia de síntomas muy inespecíficos, la mayor parte de los casos recibieron atención previa tanto médica como de familiares. El 22% solicitó asesoría no médica previa al diagnóstico (familiares, brujos/curanderos y personal de salud no médico), con diferencias entre el grupo de vivos y fallecidos (17.2 vs 4.8%). La mayor diferencia se observó en las consultas que se hicieron a algún miembro de la familia, siendo mayor el porcentaje en el grupo de pacientes vivos (Cuadro 4). Debido a la variabilidad entre el tipo y el número de síntomas al inicio de la enfermedad no se pudo establecer una relación entre estos y el tiempo total al diagnóstico.

Se analizó, además, la atención que recibieron los pacientes por parte del personal médico antes del diag-

nóstico de LLA. Se consideró el número de consultas por especialidad y el tiempo transcurrido entre la primera consulta y el diagnóstico; esto último con el objeto de identificar retrasos en la referencia a los centros de atención oncológica.

Se observó que los pacientes vivos recibieron, en promedio, 1.5 consultas con el médico general antes de su diagnóstico definitivo, en comparación con los fallecidos que recibieron 1.4 consultas. Sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Los pacientes vivos recibieron, en promedio, 1.2 consultas previas con un médico especialista (no oncólogo) en comparación con los fallecidos quienes recibieron 0.7. Al analizar el total

de médicos consultados antes del diagnóstico definitivo de LLA, el promedio en el grupo de pacientes vivos fue de 3.0 y en el grupo de los que fallecieron de 2.1. (Cuadro 4).

Se estimó el riesgo de muerte de las variables relacionadas con la atención previa y se encontró que el haber recibido atención previa por un médico especialista no oncólogo, el número de consultas recibidas y los días transcurridos entre la primera atención y el diagnóstico definitivo fueron factores protectores para la mortalidad. Las razones de momios crudas y ajustadas obtenidas de un modelo multivariado de regresión logística muestran que sólo resultaron estadísticamente significativas el número de consultas por especialista y el tiempo entre la primera

Cuadro 3. Estímulo iatrotrópico en pacientes pediátricos con LLA

| Estímulo iatrotrópico | Total % (n=182) | Vivos % (n=99) | Fallecidos % (n=83) | p | OR | IC 95% |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|------|------|-----------|
| Astenia/adinamia | 47.4 | 57.8 | 45.3 | 0.04 | 0.60 | 0.38-0.96 |
| Fiebre | 44.8 | 54.4 | 43.2 | 0.06 | 0.64 | 0.40-1.01 |
| Palidez | 44.3 | 53.4 | 43.2 | 0.10 | 0.66 | 0.42-1.06 |
| Hiporexia/anorexia | 20.9 | 24.7 | 21.1 | 0.58 | 0.81 | 0.47-1.43 |
| Cefalea | 19.9 | 21.8 | 20.0 | 0.55 | 0.86 | 0.54-1.38 |
| Dolor musculoesquelético | 16.1 | 17.6 | 17.9 | 0.99 | 1.02 | 0.56-1.87 |
| Pérdida de peso | 14.7 | 14.9 | 17.9 | 0.52 | 1.25 | 0.68-2.31 |
| Epistaxis | 12.4 | 12.8 | 14.7 | 0.61 | 1.17 | 0.61-2.27 |
| Petequias | 11.3 | 10.5 | 14.7 | 0.27 | 1.48 | 0.75-2.91 |
| Tos | 9.3 | 11.8 | 8.4 | 0.45 | 0.69 | 0.31-1.53 |
| Equimosis | 6.3 | 7.4 | 6.3 | 0.82 | 0.84 | 0.33-2.14 |
| Dificultad respiratoria | 2.7 | 2.0 | 4.2 | 0.27 | 2.12 | 0.59-7.69 |
| Linfadenopatías | 2.5 | 2.4 | 3.2 | 0.71 | 1.35 | 0.34-5.31 |
| Incremento del perímetro abdominal | 1.4 | 2.0 | 1.1 | 0.99 | 0.51 | 0.06-4.33 |

Cuadro 4. Atención recibida previa al diagnóstico de LLA

| Tipo de atención | Vivos (%) | Fallecidos (%) | Total (%) | p |
|--|-----------|----------------|-----------|-------|
| NO MÉDICA | | | | |
| Familiar | 7.1 | 0.0 | 3.5 | 0.01 |
| Brujos/curanderos | 6.1 | 1.2 | 3.5 | 0.38 |
| Personal de salud no médico | 4.0 | 3.6 | 3.5 | 0.99 |
| Total | 17.2 | 4.8 | 22.0 | 0.01 |
| MÉDICA | | | | |
| Médico general | 1.5 | 1.4 | 2.6 | 0.53 |
| Médico especialista no oncólogo | 1.2 | 0.7 | 0.9 | 0.00 |
| Total de médicos visitados previo al diagnóstico | 3.0 | 2.1 | 2.3 | <0.01 |

consulta y el diagnóstico definitivo (Cuadro 5); esta última variable fue significativa para un alfa de 10%. El factor protector de estas variables se mantuvo al ajustar por edad y riesgo de la leucemia.

DISCUSIÓN

La presentación tardía de los pacientes con cáncer incrementa el riesgo de mortalidad, por lo que es importante identificar los factores que influyen en el tiempo de presentación para diseñar estrategias que faciliten el diagnóstico temprano.

El tiempo al diagnóstico fue de 43.5 días, mayor al reportado por Fajardo-Gutiérrez y colaboradores en la población mexicana (30 días),¹⁰ probablemente debido a que en dicho estudio solamente se consideraron pacientes atendidos en hospitales de la Ciudad de México mientras que en nuestro estudio se consideraron dos hospitales del D.F. y ocho del interior de la República.

Comparando con otros países, se encontró prácticamente el doble del tiempo reportado en Suecia (21 días),¹¹ similar al reportado en Israel (49 días)¹² y menor al reportado en Nigeria (91 días).³ Al igual que lo reportado en estos países,^{3,12} el tiempo dependió principalmente del retraso médico, es decir, el tiempo que transcurre desde la primera atención médica hasta la confirmación diagnóstica: un promedio de 34.3 días. Klein y colaboradores reportaron un retraso médico para el diagnóstico de leucemia de 2 días en Canadá; sin embargo, se consideró el tiempo que un especialista en el área de oncología se tardó en realizar el diagnóstico y no se consideró el primer nivel de atención.¹³

Los principales motivos para solicitar atención médica fueron similares a los reportados en la literatura,⁸ siendo la mayoría de ellos inespecíficos y comunes a otras enfermedades de curso benigno. Debido a la presencia de estos síntomas inespecíficos, 22% de los pacientes recibieron previamente asesoría no médica observándose una

mayor atención por parte de los familiares en el grupo de pacientes vivos, lo que señaló una mayor sensibilidad de la familia en detectar problemas de salud en este grupo.

La relación entre el retraso diagnóstico y el estadio de la enfermedad es compleja. Se suele pensar que a mayor tiempo de diagnóstico los pacientes pueden ser diagnosticados en estadios más avanzados; sin embargo, una enfermedad más agresiva puede llevar a los padres a solicitar atención en períodos más cortos de tiempo.

A pesar del retraso debido a la atención médica, el número de consultas y médicos visitados antes del diagnóstico resultaron factores protectores de mortalidad, es decir, existe una mayor tendencia en solicitar apoyo médico por parte de las familias de los pacientes vivos. Estos resultados pueden significar que los pacientes con mejor pronóstico fueron valorados por más médicos, lo que incrementó la probabilidad de referencia a un centro especializado, o bien, considerar que los familiares, al no ver una adecuada evolución, suelen solicitar otras opiniones con mayor frecuencia. También se debe considerar que los médicos de primer contacto se enfrentan muchas veces a síntomas inespecíficos de las enfermedades que requieren vigilancia médica y uso de herramientas diagnósticas que retrasan la referencia a los centros de atención especializada, además de que, probablemente, el grupo de pacientes que fallecieron presentaron un cuadro clínico más agudo y agresivo de la enfermedad que facilitó la referencia a los centros oncológicos.

Otras hipótesis que pueden explicar las diferencias anteriormente señaladas son que los pacientes que murieron no fueron identificados como graves de manera oportuna por sus familiares o cuidadores, quienes los llevaron a solicitar atención cuando se encontraban en un estado avanzado de enfermedad, situación que podría haber influido de manera directa en el diferencial de mortalidad observado, o bien, que en el cuadro clínico de las LLA existe un grupo que tiene un pródromo más prolongado que las otras, lo que permite que, en algunos casos, exista tiempo suficiente

Cuadro 5. Estimación del riesgo de las variables de atención previa al diagnóstico

| Atención previa | OR crudas | p | IC 95% | OR ajustadas | p | IC 95% |
|--|-----------|-------|-----------|--------------|-------|-----------|
| Consultas previas por especialista no oncólogo | 0.65 | 0.004 | 0.48-0.87 | 0.67 | 0.009 | 0.49-0.91 |
| Total de consultas médicas previas al diagnóstico | 0.77 | 0.005 | 0.64-0.92 | ND | ND | ND |
| Tiempo entre la primera atención médica y la confirmación diagnóstica (días) | 0.99 | 0.048 | 0.98-1.00 | 0.99 | 0.073 | 0.98-1.0 |

ND: no se determinó

para solicitar la atención antes del cuadro que motiva la consulta en una unidad hospitalaria.

Las principales limitaciones del presente estudio se encuentran en la naturaleza retrospectiva del mismo y, además, se requiere considerar otros factores pronósticos como aquéllos relacionados con la accesibilidad y los aspectos socioeconómicos y culturales.

A partir de lo anterior podemos concluir lo siguiente: el tiempo de espera entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica es mayor al reportado en países desarrollados; esto se debe principalmente a la atención médica recibida. Sin embargo, resultan factores protectores para mortalidad el número de médicos y de consultas previas, probablemente debido a la detección oportuna y a la vigilancia médica de los síntomas inespecíficos que orientan a la presencia de la enfermedad.

Si bien existen posibles sesgos en la información obtenida para establecer conclusiones sobre el periodo previo al diagnóstico en los pacientes pediátricos con LLA, existen indicios que señalan oportunidades para la mejora en la referencia de los pacientes a los centros de atención especializada. Se recomienda la educación de los padres y la actualización de los médicos de primer contacto para el reconocimiento de las presentaciones tempranas de la enfermedad, lo que contribuiría a disminuir los tiempos de referencia a estos centros.

El presente estudio fue financiado por el Sistema de Protección Social en Salud.

Autor de correspondencia: Dr. Juan Garduño Espinosa
Correo electrónico: juangardunoe@gmail.com

REFERENCIAS

1. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg LX, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1996/overview.pdf.
2. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007;110:703-713.
3. Brown BJ, Ajayi SO, Ogun OA, Oladokun RE. Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. *Afr Health Sci* 2009;9:247-253.
4. Feinstein AR. Clinical Judgment. Baltimore: Williams and Wilkins; 1967. (reprinted: Huntington: Robert E. Krieger; 1974.)
5. Feinstein AR. Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research. Philadelphia: W. B. Saunders; 1985.
6. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med* 1978;299:926-930.
7. Knottnerus JA. Between iatrotropic stimulus and interiatic referral: the domain of primary care research. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1201-1206.
8. Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 1993;68:771-774.
9. van Weel C. Primary care: political favourite or scientific discipline? *Lancet* 1996;348:1431-1432.
10. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:507-516.
11. Thulesius H, Pola J, Håkansson A. Diagnostic delay in pediatric malignancies—a population-based study. *Acta Oncol* 2000;39:873-876.
12. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:37-48.
13. Klein-Geltink J, Pogany L, Mery LS, Barr RD, Greenberg ML. Impact of age and diagnosis on waiting times between important healthcare events among children 0 to 9 years cared for in pediatric units: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:433-439.